

## 양측 전대뇌동맥 경색에 의한 무동무언증에서 레보도파의 효과

—증례 보고—

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

김덕용 · 박창일 · 온석훈 · 임종엽

### The Effect of Levodopa on Akinetic Mutism in Bilateral Anterior Cerebral Artery Infarction —A case report—

Deog Young Kim, M.D., Chang-il Park, M.D., Suk Hoon Ohn, M.D. and Jong Youb Lim, M.D.

Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine

Akinetic mutism is a clinical syndrome in which the patient is unable to speak (mutism) or move (akinesia). Various brain lesions can induce akinetic mutism. We attended a 71-year-old woman who presented with akinetic mutism caused by bilateral anterior cerebral artery infarction. The patient improved after the administration of levodopa com-

bined with carbidopa, in response to visual and verbal stimuli. Increased verbal output and spontaneous motor activities were also noted. Levodopa may be helpful to the treatment of akinetic mutism. (*J Korean Acad Rehab Med* 2007; 31: 238-242)

**Key Words:** Akinetic mutism, Anterior cerebral artery infarction, Levodopa

## 서 론

무동무언증(Akinetic mutism)은 각성 상태이지만 행동 및 언어의 자발적 발현이 되지 않는 상태로 정의되며,<sup>1</sup> 특징적으로 신경학적 의도나 충동이 심하게 감소된다.<sup>2</sup> 무동무언증은 양측 전대뇌동맥 폐쇄, 전교통 동맥류의 출혈 또는 부정중(paramedian) 시상과 시상중뇌(thalamomesencephalon) 뇌졸중에서 발생하며,<sup>3</sup> 그 외에도 양측 담창구(globus pallidus) 병변,<sup>4</sup> 외상성 뇌손상,<sup>5</sup> 수두증<sup>6,7</sup> 등에서도 보고된 바 있다. 중뇌의 도파민성 신경세포 또는 그 상행 투사경로에 대한 손상이 가장 흔한 병태생리로, 도파민 전구물질인 레보도파(Levodopa),<sup>8,9</sup> 도파민 효능제인 브로모크립틴(Bromocriptine),<sup>6,7,10</sup> 퍼골라이드(Pergolide),<sup>8</sup> 리고트릴(Lergotril),<sup>10</sup> 교감신경유사약물인 에페드린(Ephedrine)<sup>7</sup> 등이 시도되고 있다.

본 저자는 양측 전대뇌동맥 경색으로 인해 발생한 무동무언증에 레보도파와 카비도파(Carbidopa)의 혼합제제를 사용해서 주변에 대한 반응 및 말소리 산출(verbal output), 자발적인 움직임 및 구강 운동 기능이 개선된 예가 있어 이를

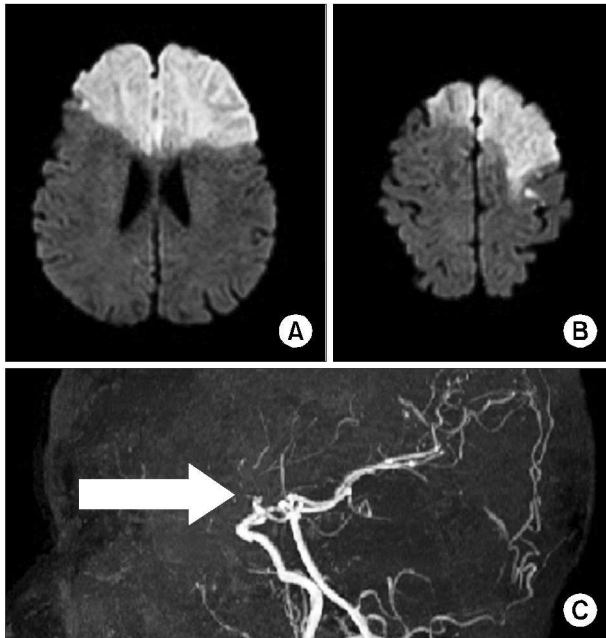
보고하는 바이다.

## 증 례

71세 여자 환자로 의식변화를 동반한 채 쓰러져 있는 상태로 발견되어 본원에 내원하여 시행한 뇌 자기공명영상 및 뇌 자기공명 혈관조영술 상 양측 전대뇌동맥 경색 및 원위부 양측 전대뇌동맥 폐색을 진단받고(Fig. 1) 발병 후 28일째 본원 재활의학과에서 포괄적 재활치료를 시작하였다. 뇌 양전자방출 단층촬영 상 양측 전대뇌동맥 영역과 양측 기저핵 및 소뇌 영역에서 <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose (FDG)의 섭취가 저하되어 있었다(Fig. 2). 발병 후 28일째 당시 유해자극을 주면 사지를 움츠리는 반응 외에 모든 자극에 대해 국소적인 반응이나 표정변화가 없었으며, 자발적인 행동 및 언어도 전혀 관찰되지 않았다. 도수근력검사로 측정된 양측의 근력은 상지 poor+/poor, 하지 poor+/poor+였으며, 수정 애시워스 척도(modified Ashworth scale) 상 상지 1/1+, 하지 1/1 등급의 경직을 보였다. 모든 일상생활동작은 완전히 의존적이었고, 비위관을 통한 경관유동식으로 식사하고 있었다. 음식을 입에 가져가도 자발적으로 입을 벌리지 않았으며, 입을 벌려 음식을 넣어주어도 저작반응이 명확하지 않았다. 소변 및 대변은 실금을 보이고 있었다. 기능적으로는 목을 가누지 못해서 등받이가 있어도 앉지 못하여 목 받침이 없는 휠체어는 사용할 수 없었다. 텔레비전이나 라디오 소리뿐만 아니라 그 외의 큰 소리에 대해서도

접수일: 2006년 5월 3일, 게재승인일: 2006년 10월 20일  
교신저자: 임종엽, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지  
☎ 120-752, 연세의료원 재활병원 재활의학과  
Tel: 02-2227-3018, Fax: 02-363-2795  
E-mail: presider@hanmail.net

반응이 없었고, 가족에 대한 반응도 전혀 없었으나, 움직이는 물체에 대한 시점 추적(eye tracking)은 가능한 상태였다. 발병 후 35일째 시행한 신경학적 검사에서도 발병 후 28일



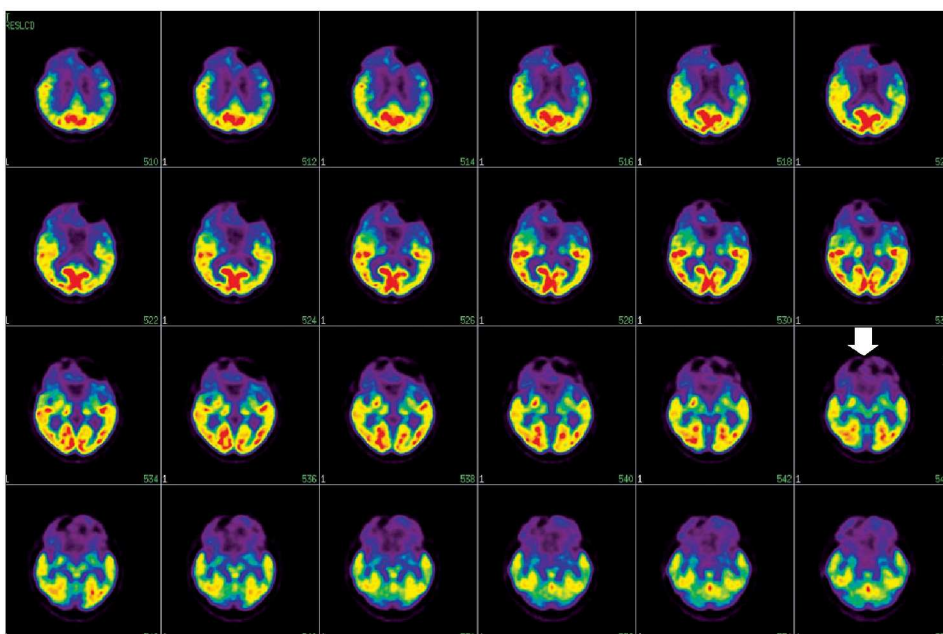
**Fig. 1.** Brain magnetic resonance imaging and brain magnetic resonance angiography of the patient with akinetic mutism. Diffusion-weighted axial plane showed bilateral anterior cerebral artery infarction (A) and asymmetry of bilateral lesion (B), and angiography (C) showed occlusion at the bilateral distal anterior cerebral artery (arrow).

제와 비교하여 자발적인 행동 및 말소리, 소리에 대한 반응 등이 전혀 호전되지 않아, 인지기능에 영향을 줄 수 있는 다른 약물은 사용하지 않으면서, 카비도파/레보도파 혼합 제제(Sinemet<sup>®</sup>) 25/250 mg을 사용하기 시작하였다(Table 1). 약물 투여 후 3일부터는 입을 벌려 음식물을 넣어 주면 저작반응이 확실하게 나타났고, 텔레비전이나 라디오 소리에 반응하였고, 가족을 알아보는 것처럼 보였으며, 소리에 반응하기도 하였으며, 표정변화를 보일 때도 있었다.

약물 투여 후 4일에 용량을 50/500 mg으로 증량하였다. 같은 날 시행한 비디오 투시 연하 검사에서 뚜렷한 흡인소견은 없었으나 구강기에서 음식물을 뒤로 잘 밀어내지 못하였고, 인두기를 보기 위해 긴 수저를 사용하여 음식물을 깊어 넣었을 때 지연된 연하 반사로 인해 자연적으로 음식물이 뒤쪽으로 떨어지는 현상이 있었다. 4일 이후 75/750 mg으로 증량하였다. 75/750 mg 투여 후 5일부터는 고개를 돌리는 자발적 행동이 나타나기도 하였으며, 음식물을 입에 대면 입을 벌리는 반응을 보였다.

75/750 mg 투여 후 8일째 100/1,000 mg으로 증량하였고, 증량 후 4일이 되었을 때에는 1~2음절 정도의 말소리 산출이 나타났으며, 작은 시각적 자극에도 반응하고 쳐다보는 양상 보였고, 소리에 대한 반응은 확실하게 나타났으며, 음식물을 입에 대면 확실히 입을 벌리게 되었다.

증량 후 오심, 변비 등의 부작용이 나타나서 100/1,000 mg으로 증량 후 5일째 75/750 mg으로 다시 감량하였으며, 75/750 mg 투여 후 5일째에 연하곤란식 1단계를 시도하였다. 75/750 mg 투여 후 6일째는 앉는 자세가 10초 정도 가능하게 되었고, 뚜렷한 흡인소견이 없어서 점진적으로 연하곤란식의 단계를 올려서, 75/750 mg 투여 후 12일에는 비위



**Fig. 2.** Brain positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) of the patient with akinetic mutism. Decreased uptake of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) on both anterior cerebral artery territories (arrow), bilateral basal ganglia, cerebellum was noted.

Table 1. Changes of Symptoms after Carbidopa/Levodopa Trial

Dosage at examination (mg) [day from onset]	BM	25/ 250	50/ 500	75/ 750	100/ 1,000	75/ 750	75/ 750	100/ 1,000	100/ 1,000	125/ 1,250	125/ 1,250	125/ 1,250	100/ 1,000	100/ 1,000
	[34]	[37]	[39]	[45]	[51]	[57]	[64]	[71]	[76]	[83]	[91]	[98]	[106]	[114]
Spontaneous activity	—	—	—	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Spontaneous speech	—	—	—	—	MW	MW	NC	NC	B	NC	DW	NC	NC	NC
Latency in response	NR	I	NC	I	I	I	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Ability to persist with a task	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Normal awakesness	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Urinary incontinence	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Eye tracking to moving object	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Looks like recognizing her family	—	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Showing facial expression	—	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Response to sound	—	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mouth opening when food touches lips	—	—	—	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Response to television or radio sound	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chewing food in her mouth	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Independent sitting (with hands support)	—	—	—	—	—	10 sec	1 min	1 min	3 min	10 min	15 min	1 hr	1 hr	1 hr

BM: Before medication, MW: Monosyllabic word, B: Babbling, DW: Disyllabic word, NR: No response, I: Improved, NC: Not changed

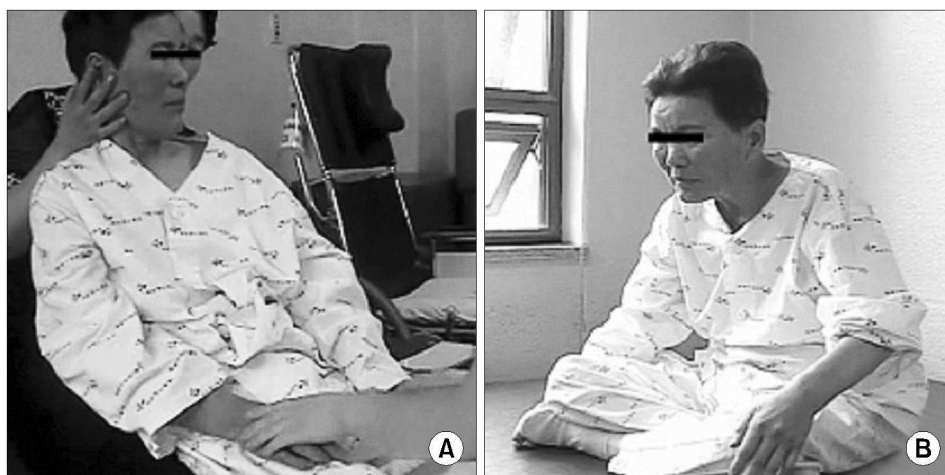


Fig. 3. The functional change of the patient with akinetic mutism. Two months after onset, she could sit only with back support (A). Four months after onset, she could sit alone with fair balance (B).

관을 제거하였고, 75/750 mg 투여 후 15일부터 일반식을 주었다. 일반식을 먹을 때에도 삼킴 후 기침이나 젖은 목소리 같은 흡인증상은 나타나지 않았다.

오심, 변비 등의 부작용이 사라져, 75/750 mg 투여 후 18일째 다시 100/1,000 mg으로 증량하였고, 100/1,000 mg 투여 후 9일째 125/1,250 mg까지 증량하였다. 125/1,250 mg 투여 후 15일에는 2단어의 문장으로 말소리 산출이 가능하였다. 그러나, 경미한 오심이 다시 나타나서 125/1,250 mg 투여 후 23일째 100/1,000 mg으로 감량하였으며, 이후 오심은 사라졌다. 운동이상증(dyskinesia), 기립성 저혈압, 빈혈, 초조(agitation), 불면증, 경련 등의 부작용은 나타나지 않았다. 기능적 수준은 두 손으로 지지하면서 1시간 정도 독립적으로

앉아있을 수 있는 상태가 되어(Fig. 3) 100/1,000 mg 투여 후 21일에 동일 용량을 유지하면서 퇴원하였다.

## 고 찰

무동무언증은 움직이고 말할 수 있는 능력이 보존됨에도 불구하고 느리거나 결핍된 행동 및 언어를 나타내는 신경학적 상태로 정의된다.<sup>8</sup> 그러나, 자발적인 시점 추적은 항상 보존되어 있다.<sup>2</sup> 환자는 눈을 뜨고 검사자를 바라보는 것처럼 보이나 의사소통은 불가능하다.<sup>1</sup> 미국 재활의학 협회(American congress of rehabilitation medicine)<sup>2</sup>는 무동무언증의 신경행동학적 기준을 다음과 같이 정했는데, 1) 눈을

뜨는 능력은 잘 보존되어 있으며 환경적 자극에 대한 자발적 시점 추적과 연관되어 발생하고, 2) 자발적인 언어 또는 행동은 거의 식별할 수 없으며, 3) 명령에 따르고 말을 하도록 유도할 수 있으나 이는 드물게 발생하며, 4) 행동 및 언어의 낮은 빈도는 신경근육적 이상이나 각성장애에 의하지 않는다고 하였다. 본 증례는 발병 후 28일째 시행한 검사에서, 시점 추적은 가능하였으나, 자발적인 언어 및 행동이 없었고, 각성상태는 유지되고 있었으므로 무동무언증에 합당한 소견을 보였다.

무동무언증을 유발할 수 있는 원인은 양측 전대뇌동맥 폐쇄, 전교통 동맥류의 출혈 또는 부정중 시상과 시상중뇌졸중,<sup>3</sup> 양측 담장구 병변,<sup>4</sup> 외상성 뇌손상,<sup>5</sup> 수두증<sup>6,7</sup> 등으로 다양하다. 이런 구조물을 침범하는 원인 질환으로는 뇌혈관 질환, 독성 질환, 감염성 질환, 종양성 질환, 퇴행성 질환 및 외상 등이 있다.<sup>4</sup>

Alexander<sup>8</sup>는 무동무언증의 가장 흔한 병태생리는 중뇌의 도파민성 신경세포 또는 그 상행 투사경로에 대한 손상이라고 하였는데, 선조체(striatum)로 투사하는 도파민성 신경세포와 피질로 투사하는 도파민성 신경세포는 중뇌에서 상당히 겹치고, 이러한 중피질(mesocortical) 체계는 내측 전뇌속(medial forebrain bundle)을 통해 전대상회(anterior cingulate gyrus)로 들어가며, 전두엽 내에서 중피질 경로가 끝나는 곳은 주로 보조운동영역(supplementary motor area)과 전대상회인데, 이 둘은 전두피질과 전운동피질로의 양측성 원심성신경섬유 및 선조체로의 투사경로를 가지고 있음을 기술하였다. 따라서 전대상회와 보조운동영역에 대한 양측성 손상은 무동무언증을 유발할 수 있다.<sup>4</sup> 전대상회는 전대뇌동맥으로부터 뇌량분지(callosal branch)를 통해 혈관공급을 받으므로, 양측 전대뇌동맥 경색<sup>1</sup> 또는 전교통 동맥류의 출혈<sup>9</sup>에 의해 전대상회의 양측성 기능장애가 발생하면 무동무언증이 발생할 수 있다. 본 증례는 뇌 자기공명영상 및 뇌 양전자방출 단층촬영 검사에서 양측 전대뇌동맥 경색 소견, 즉 무동무언증과 관련된 전대상회 부위의 손상이 관찰되었다.

무동무언증은 Marin과 Wilkosz<sup>5</sup>가 보고한 바와 같이, 주로 약물치료를 시도하게 되고, 약물치료에는 5가지 단계가 있는데, 1) 의학적 상태를 최적화, 2) 감소된 동기와 좀 더 특이적으로 연관될 수 있는 다른 질병을 진단 및 치료, 3) 동기 소실을 악화시킬 수 있는 항정신약물 및 다른 약물의 용량을 감소시키거나 중단, 4) 우울증이 같이 있을 경우 우울증을 효과적으로 치료, 5) 뇌자극제, 도파민 효능제 등을 사용하여 동기를 증가시키기에 포함되며, 최소용량으로 시작하여 개선이 보이면 천천히 용량을 올리는데, 상당한 기능장애가 있으며 위험인자가 적을 경우 고용량을 고려해야 한다고 하였다. 무동무언증을 일으킬 수 있는 해부학적 영역은 매우 작으나 가능한 병변은 매우 많기 때문에 약물치료의 결과는 다양하며, 도파민계에 대한 손상은 도파민 약

물에 선택적으로 반응한다.<sup>8</sup> 본 증례에서는 도파민 전구물질인 레보도파와, 말초혈액에서의 레보도파의 탈카르복실화(peripheral decarboxylation)를 막아서 좀 더 많은 레보도파가 혈액-뇌 장벽을 통과하도록 돕는 카비도파를 혼합한 제제를 사용한 결과, 약물을 사용하기 전에는 없었던 소리에 대한 반응 및 말소리 산출이 나타났고, 반응 속도가 빨라졌다. Combarros 등<sup>9</sup>은 본 증례와 마찬가지로 카비도파/레보도파 혼합제제를 사용하여, 자발적 행동과 언어가 가능해졌으며 일상생활동작이 어느 정도 가능하게 되었던 증례 보고를 한 바 있으며, Alexander<sup>8</sup>는 카비도파/레보도파 혼합제제에 더하여 도파민 효능제인 퍼골라이드를 같이 사용하여 독립적 보행 및 일상생활동작이 가능하게 되었던 증례를 보고한 바 있다. 이를 토대로, 무동무언증을 보이는 환자에서 카비도파/레보도파 혼합제제는 무동무언증의 행동 결핍, 언어 결핍, 자극에의 무반응 등의 증상 개선에 도움을 줄 수 있으리라 사료된다.

그러나, Ross와 Stewart<sup>10</sup>는 카비도파/레보도파 혼합제제에는 반응하지 않았으나, 도파민 효능제인 러고트릴을 사용해서 자발적 행동 및 대화가 가능하게 되었고 용량의존적 간독성 때문에 도파민 효능제인 브로모크립틴으로 교체하였으며, 브로모크립틴에 반응하여 자유롭게 말할 수 있었고 실금이 없어졌으며 독립적 보행을 할 수 있었던 환자에 대해 보고하였는데, 이는 연접전(presynaptic)인 내측전뇌속이 손상되었기 때문이라고 하였다. 레보도파가 연접전에서 효소에 의해 도파민으로 전환되고, 이 도파민이 연접소에 저장된 후 신경연접부에서 분비되어야 하는데 연접전에 장애가 있어 레보도파에는 반응을 하지 않고 신경연접 이후의 부위에 작용하는 도파민 효능제에는 반응한다고 보고하였다.<sup>6,9</sup> 만약 병변이 전대상회에 있다면, 도파민 수용체가 파괴되었기 때문에 직접적인 도파민 효능제에도 반응하지 않을 것이라 하였고,<sup>4,9,10</sup> 또한 Anderson<sup>7</sup>은 수두증으로 인해 발생한 무동무언증에서 브로모크립틴만으로는 불충분하여 교감신경 유사약물인 에페드린을 첨가하였을 때 효과를 보았던 예가 있는데, 이는 노르아드레날린성 섬유 또한 제3 뇌실 주변을 지나기 때문이지만, 브로모크립틴을 중단하였을 때 증상의 악화가 나타났었던 것으로 보아 브로모크립틴에도 반응하였다고 보고하였다.

본 증례가 뇌 자기공명영상에서 양측 전대뇌동맥 경색이 있었음에도 카비도파/레보도파 혼합제제에 잘 반응하였던 것은, Combarros 등<sup>9</sup>의 보고와 마찬가지로 본 증례도 비대칭성 병변으로 도파민 수용체가 완전히 파괴되지는 않았을 것이기 때문으로 추정된다. 만약 본 증례가 카비도파/레보도파에 반응하지 않았으나 브로모크립틴에는 반응하였다면 내측 전뇌속도 손상되었을 것이라고 생각할 수 있다.

본 증례에서는 부작용이 없는 최대 용량을 사용하였는데, 이는 여러 보고<sup>7,9</sup>에서와 같이, 반응이 있는 약물의 용량을 올렸다가 아무 이유 없이 내리는 것은 기능의 악화를

가져올 수 있기 때문이다. 그러므로, 특별한 부작용이 없으면 최대 용량까지 올려보는 것이 바람직할 것이며, 부작용이 나타나더라도 용량을 점진적으로 감소시켜 보아 부작용이 없어지는 시점까지만 내려야 할 것으로 보인다.

본 저자는 양측 전대뇌동맥 경색 환자의 무동무언증에 레보도파와 카비도파의 혼합제제를 사용해서 무동무언증의 호전을 보인 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Freeman FR. Akinetic mutism and bilateral anterior cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 693-698
- 2) American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 205-209
- 3) Bassetti C. Disturbances of consciousness and sleep-wake functions. In: Bogousslavsky J, Caplan L, editors. *Stroke syndromes*, 2nd ed, Cambridge: Cambridge University Press, 2001, pp192-210
- 4) Ure J, Faccio E, Videla H, Caccuri R, Giudice F, Ollari J, Diez M. Akinetic mutism: a report of three cases. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 439-444
- 5) Marin RS, Wilkosz PA. Disorders of diminished motivation. *J Head Trauma Rehabil* 2005; 20: 377-388
- 6) Lee KS, Kwon OY, Lee L, Park KJ, Choi NC, Lim BH. A case of akinetic mutism caused by volume change of cerebral ventricles. *J Korean Neurol Assoc* 2002; 20: 414-417
- 7) Anderson B. Relief of akinetic mutism from obstructive hydrocephalus using bromocriptine and ephedrine. Case report. *J Neurosurg* 1992; 76: 152-155
- 8) Alexander MP. Chronic akinetic mutism after mesencephalic-diencephalic infarction: remediated with dopaminergic medications. *Neurorehabil Neural Repair* 2001; 15: 151-156
- 9) Combarros O, Infante J, Berciano J. Akinetic mutism from frontal lobe damage responding to levodopa. *J Neurol* 2000; 247: 568-569
- 10) Ross ED, Stewart RM. Akinetic mutism from hypothalamic damage: successful treatment with dopamine agonists. *Neurology* 1981; 31: 1435-1439